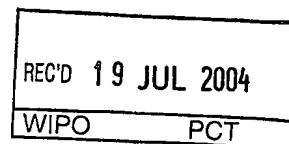




PCT/CH 2004/000439

13 JAN 2006  
10/564849

SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
CONFÉDÉRATION SUISSE  
CONFEDERAZIONE SVIZZERA



### Bescheinigung

Die beiliegenden Akten stimmen mit den ursprünglichen technischen Unterlagen des auf der nächsten Seite bezeichneten Patentgesuches für die Schweiz und Liechtenstein überein. Die Schweiz und das Fürstentum Liechtenstein bilden ein einheitliches Schutzgebiet. Der Schutz kann deshalb nur für beide Länder gemeinsam beantragt werden.

### Attestation

Les documents ci-joints sont conformes aux pièces techniques originales de la demande de brevet pour la Suisse et le Liechtenstein spécifiée à la page suivante. La Suisse et la Principauté de Liechtenstein constituent un territoire unitaire de protection. La protection ne peut donc être revendiquée que pour l'ensemble des deux Etats.

### Attestazione

I documenti allegati sono conformi agli atti tecnici originali della domanda di brevetto per la Svizzera e il Liechtenstein specificata nella pagina seguente. La Svizzera e il Principato di Liechtenstein formano un unico territorio di protezione. La protezione può dunque essere rivendicata solamente per l'insieme dei due Stati.

Bern, **2. Juli 2004**

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Eidgenössisches Institut für Geistiges Eigentum  
Institut Fédéral de la Propriété Intellectuelle  
Istituto Federale della Proprietà Intellettuale

Patentverfahren  
Administration des brevets  
Amministrazione dei brevetti

*H. Jenni*  
Heinz Jenni

BEST AVAILABLE COPY

30/134849  
26 JAN 2003

**Hinterlegungsbescheinigung zum Patentgesuch Nr. 01229/03 (Art. 46 Abs. 5 PatV)**

Das Eidgenössische Institut für Geistiges Eigentum bescheinigt den Eingang des unten näher bezeichneten schweizerischen Patentgesuches.

**Titel:**

Substanzen mit biologischer Aktivität des Vasoaktiven Intestinalen Peptids für die Behandlung von Interstitiellen Lungenerkrankungen.

**Patentbewerber:**  
Mondobiotec SA  
Via Pasquée 23  
6925 Gentilino

**Vertreter:**  
Dr. R.C. Salgo European Patent Attorney  
Rütistrasse 103  
8636 Wald ZH

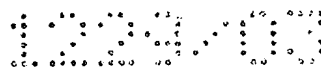
Anmeldedatum: 14.07.2003

Voraussichtliche Klassen: A61K, A61P, C07K, C12N

**Uebertragen an:**

Mondobiotec Laboratories Anstalt  
Austrasse 79  
9490 Vaduz  
LI-Liechtenstein  
(Inhaber/in)

reg: 09.10.2003



**Substanzen mit biologischer Aktivität des Vasoaktiven  
Intestinalen Peptids für die Behandlung von Interstitiellen  
Lungenerkrankungen**

5

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf die Verwendung von biologisch und pharmakologisch hochaktiven Peptiden für die Behandlung von interstitiellen Lungenerkrankungen, wie es die Idiopathische Pulmonare Fibrose (IPF), oder die

10 Hypersensitivitätspneumonitis eine ist. Die Peptide, die man laut vorliegender Erfindung für die Behandlung der oben aufgeführten Erkrankungen benutzen kann, beinhalten mindestens eine spezifische, hochkonservierte Aminosäureabfolge, die scheinbar eine wichtige Rolle in

15 Verbindung mit den biologischen Ereignissen spielt, welche in den besagten Krankheiten wichtig sind. Es konnte gezeigt werden, das insbesondere das bekannte und natürlich vorkommende Peptid "Vasoaktives Intestinale Peptid (VIP)" und das "Pituitary Adenylate Cyclase-activating Polypeptid

20 (PACAP)", welche diese spezifischen Sequenzen beinhalten, potente Wirkstoffe sind, die erfolgreich für die Behandlung von Idiopathischer Pulmonarer Fibrose und Hypersensitivitätspneumonitis angewendet werden können. Darüber hinaus offenbart die vorliegende Erfindung Zusammensetzungen, die

25 für die Behandlung von interstitiellen Lungenerkrankungen nützlich sind.

**Hintergrund der Erfindung**

**Interstitielle Lungenerkrankungen**

30 Interstitielle Erkrankungen sind eine heterogene Gruppe von chronischen Entzündungsreaktionen in der Lunge. Es existieren verschiedene Formen von interstitiellen Lungenerkrankungen,

123456

wie beispielsweise die Idiopathische Pulmonare Fibrose (IPF), oder die Hypersensitivitätspneumonitis. Die im Verlauf der Erkrankungen auftretenden pathophysiologischen Prozesse werden charakterisiert durch eine Kombination aus

5 Gewebsverletzungen und einer übertriebenen Gewebereparatur, welche eine normale Erhaltung des zellulären Wachstums in eine progressive Narbenbildung treibt. Charakteristische Eigenschaften dieser Reaktion beinhalten eine wiederholte Gewebszerstörung und eine intensive proteolytische Aktivität  
10 mit einer Veränderung der Zusammensetzung der extrazellulären Matrixkomponenten. Diese Vorgänge führen zu einer Verschiebung der zellulären Immunantwort hin und zu einem stark induziertem Wachstum des Mesenchymalgewebes.

Zytokine, wie der Tumornekrosefaktor alpha, und andere  
15 Vermittler des Wachstums wie der „Transforming growth factor beta1(TGFbeta)“ wurden schon lange mit diesen Prozessen in Verbindung gebracht. TGFbeta ist wahrscheinlich der wichtigste Wachstumsvermittler durch seine stark anregende Wirkung auf das Wachstum des Mesenchymalgewebes und aufgrund  
20 seiner Fähigkeit, zelluläre Immunvorgänge zu verändern.

TGFbeta ist dafür bekannt, in Tiermodellen schwere pulmonare Fibrosen auszulösen, wenn es selber übermäßig stark ausgebildet wird. Eine signifikant erhöhte Überproduktion dieses Wachstumsstoffes ist auch in humanen Lungenfibrosen  
25 beobachtet. Die immunverändernde Wirkung des TGFbeta ist ebenfalls bekannt. Diese beinhaltet die Inhibition der Produktion des Stoffes Interferon gamma, die Unterdrückung Interferon gamma abhängiger Immunreaktionen, als auch die

~~Induktion immunsuppressiver CD8+-Lymphozyten. In der Tat~~  
30 wurde bereits seit Jahren beobachtet, dass in Patienten mit progressiven Fibrosen eine Veränderung der zellulären Immunität erfolgt, die unabhängig ist von der ursprünglichen Gewebsverletzung an sich. Neuere Untersuchungen haben



gezeigt, dass die progressive Narbenbildung in Idiopathischer Lungenfibrose einhergeht mit der Veränderung der Zytokinbalance in Richtung der sogenannten „T-Helfer Typ 2“ Reaktion. Diese Reaktion ist charakterisiert durch den

5 Anstieg der sogenannten Th2 Zytokine wie etwa Interleukin 4 (IL-4), IL-10 und IL-13, und durch eine Verminderung bis hin zum völligen Verlust der Produktion von Interferon gamma, den Hauptmediator der sogenannten „T-Helfer Typ 1“ Reaktion. Im

10 Gegensatz zu den chronisch entzündlichen Reaktionen in der Fibrose, ist eine akute Entzündung des Lungeninterstitiums, beispielsweise als Folge einer Infektion mit Bakterien, durch eine gleichzeitige Produktion der T-Helfer Typ 1 und T-Helfer Typ 2 Zytokine, wie beispielsweise des Interferons gamma, IL-12 und IL-4 gekennzeichnet. Zusätzlich dazu erfolgt auch

15 eine gesteigerte Produktion des TGFbeta, wahrscheinlich als Zeichen der aktivierten Wundheilung.

Aufgrund der üblicherweise erst späten Erkennung der Idiopathischen Lungenfibrose sind die frühen zellulären Vorgänge in der Erkrankung beinahe nicht erkennbar. Die

20 Wundheilungsintensität wird direkt beeinflusst durch Entzündungsmechanismen, welche ihrerseits einen erhöhten Umsatz an extrazellulären Matrixkomponenten und anderer zellulären Komponenten verursachen. Chronische Entzündungen, üblicherweise durch Infektionen verursacht, führen zu

25 pathologisch übersteigerten Wundheilungsreaktionen. Selbst im Falle das man die entzündungsverursachenden Agentien kennt, gibt es momentan keine Medikamente auf dem Markt, mit deren Hilfe man Organfibrosen erfolgreich behandeln kann. Millionen Leute sterben durch eine langsame Zerstörung der

30 lebensnotwendigen Organsysteme durch eine pathologische Umstrukturierung ihrer Funktionsgewebe. Dieser Prozess wird als Fibrose beschrieben der durch fibroproliferative Mechanismen ausgelöst und gesteuert. Die einzige Lösung

heutzutage sind Organtransplantationen, die mit vielen Risiken und intensiven Kosten verbunden sind.

Die fibroproliferativen Reaktionen betreffen alle Organe des Körpers. In dem Gasaustauschgewebe der Lunge kennt man es als  
5 Lungenfibrose, in der Leber als Zirrhose, in der Niere als Glomerulosclerosis. Diese Zustände werden kollektiv als fibroproliferative Erkrankungen bezeichnet. In der Fibrose wird das gesunde Gewebe progressiv durch Bindegewebe und Unterstützungsgewebe ersetzt. Dieser Prozess basiert auf  
10 pathologisch beschleunigtem Wachstum der Gewebezellen, welche üblicherweise für die Durchführung der normalen Wundheilung zuständig sind. Deshalb definiert man die fibroproliferativen Erkrankungen als Erkrankungen der unkontrolliert beschleunigten Wundheilung. In der Fibrose wird das  
15 funktionelle Organgewebe bis zum völligen Organfunktionsverlust ersetzt.

Heutzutage kennt man mehr als 150 verschiedene Mechanismen, durch deren Einwirkung es zu einer Beschädigung der Lunge kommen kann, was an sich wiederum eine fibroproliferative  
20 Wundheilung auslösen kann.

Zu diesen krankheitsauslösenden Mechanismen gehören chronische Infektionen, Staubexpositionen organischen oder anorganischen Ursprungs, verschiedene Medikamente und Autoimmunmechanismen. Trotzdem ist der fibrotische Prozess an  
25 sich ein eigenständiger Vorgang. Kleinere Entzündungen können zu einer dramatischen Beschleunigung des Fibrosierungsprozesses führen. Chronische virale Erkrankungen sind wahrscheinlich die häufigsten Ursachen für progressive  
30 Fibrosen; trotz immuno-suppressiver Behandlungen. Ähnliches gilt auch für chronische bakterielle und fungale Infektionen, mit oder ohne gastrische Aufstossreaktionen, welche chronische Entzündungen der terminalen Bronchien auslösen

133403

können, die einen unmittelbaren Einfluss auf den chronischen Wundheilungsprozess in den benachbarten Alveolen haben.

#### ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

- 5 Die Erfindung beschreibt erstmalig die klinische Relevanz von VIP, PACAP und Substanzen mit der biologischen Aktivität von VIP oder PACAP für die Behandlung von interstitiellen Lungenerkrankungen, wie der Idiopathischen Pulmonaren Fibrose und der Hypersensitivitätspneumonitis.
- 10 VIP und PACAP werden in verschiedenen Arealen des zentralen Nervensystems synthetisiert, zum Beispiel in spezifischen Gehirnregionen wie dem Hippocampus und Cortex, als auch in peripheren Ganglien. VIP wird des weiteren von Immunzellen freigesetzt.

15

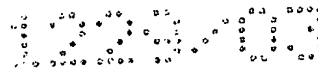
#### Vasoaktives Intestinales Peptid (VIP):

VIP ist ein Peptid das aus 28 Aminosäuren besteht und folgende Aminosäureabfolge aufweist (vom N- zum C-terminus):

- His-Ser-Asp-Ala-Val-Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Lys-  
20 Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Asn-Ser-Ile-Leu-Asn (SEQ ID No. 1).

Gesunde Personen weisen VIP Konzentrationen von etwa 40 pg/ml Serum auf.

- VIP ist ein weitverbreitetes Neurohormon, das eine grosse  
25 Anzahl physiologischer Effekte steuert, wie etwa die gastrointestinale Sekretion, die Entspannung der gastrointestinalen glatten Muskulatur, oder die Lipolyse in Adipozyten. Unter physiologischen Bedingungen ist VIP ein neuroendokriner Mediator. Berichte in der Literatur weisen auf



die regulatorische Wirkung von VIP bezüglich Wachstum und Proliferation sowohl in gesunden, als auch in malignen Zellen hin(Hultgardh et al. *Growth-inhibitory properties of vasoactive intestinal polypeptide. Regul.Pept. 22, 267-274.*

- 5 1988). Die biologischen Effekte werden durch spezifische Rezeptoren vermittelt (VIP-R), die auf den Oberflächen verschiedener Zelltypen lokalisiert sind(Ishihara et al., *Functional expression and tissue distribution of a novel receptor for vasoactive intestinal polypeptide. Neuron 8, 811-819.* 1992). VIP beeinflusst das Wachstum maligner Zellen aus Neuroblastomen, Brust-, Lungen- und Darmkrebs (Moody et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90, 4345, 1993*), indem es die eigenen Rezeptoren induziert. In einigen Fällen induziert das VIP dosisabhängig Zellteilung (Wollman et al., *Brain Res., 624, 339, 1993*). VIP und biologisch funktionelle Analoge und Derivate weisen entspannende Wirkung auf glatte Muskulatur auf(Maruno et al., *VIP inhibits basal and histamine-stimulated proliferation of human airway smooth muscle cells. Am.J.Physiol. 268, L1047-L1051, 1995*), zeigen  
10 bronchodilatorische Aktivität ohne starke kardiovaskuläre Nebeneffekte, haben Effekte in Asthma, im Bluthochdruck, Impotenz, Ischaemie und in neurologischen Erkrankungen wie der Alzheimer Erkrankung (z.B. WO 9106565, EP 0536741, US 3,880,826, EP 0204447, EP 0405242, WO 9527496, EP 0463450, EP  
15 0613904, EP 0663406, WO 9735561, EP 0620008).

VIP Rezeptoren fand man im Epithel der Trachea und der Bronchiolen. Sie sind ebenfalls auf Makrophagen, die Kapillaren umgeben exprimiert, im Bindegewebe der Trachea und  
-----  
Bronchien, in alveolären Wänden und in der Auskleidung der

- 30 Lungenvenen und Lungenarterien. Pepiderge Nervenfasern scheinen in der Lunge für die Synthese von VIP zuständig zu sein (Dey et al., *Localization of VIP-immunoreactive nerves in airways and pulmonary vessels of dogs, cat, and human*

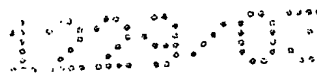




- subjects. *Cell and Tissue Research* 220, 231-238. 1981; Said, S. I. Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) in asthma. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 629, 305-318. 1991). VIP reduziert den Widerstand im Lungengewebe (Hamasaki et al., Relaxant action of VIP on cat pulmonary artery: comparison with acetylcholine, isoproterenol, and PGE1. *J.Appl.Physiol.* 54, 1607-1611. 1983; Iwabuchi et al., Vasoactive intestinal peptide causes nitric oxide-dependent pulmonary vasodilation in isolated rat lung. *Respiration* 64, 54-58. 1997; Saga, T. and Said, S. I. Vasoactive intestinal peptide relaxes isolated strips of human bronchus, pulmonary artery, and lung parenchyma. *Trans.Assoc.Am.Physicians.* 97, 304-310. 1984). Weitere Studien zeigen eine hohe Expressionsrate von VIP-R in der Lunge, gekennzeichnet durch eine hohe Aufnahmerate radioaktiv markierten VIPs (Raderer et al., 123I-labelled vasoactive intestinal peptide receptor scintigraphy in patients with colorectal cancer. *Br.J.Cancer* 78, 1-5. 1998; Raderer et al., Iodine-123-vasoactive intestinal peptide receptor scanning in patients with pancreatic cancer. *J.Nucl.Med.* 39, 1570-1575. 1998; Raderer et al., Value of peptide receptor scintigraphy using (123)I-vasoactive intestinal peptide and (111)In-DTPA-D-Phe1-octreotide in 194 carcinoid patients: Vienna University Experience, 1993 to 1998. *J.Clin.Oncol.* 18, 1331-1336. 2000; Virgolini et al., Vasoactive intestinal peptide receptor scintigraphy. *J.Nucl.Med.* 36, 1732-1739. 1995).

**Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP):**

- PACAP ist ein Neuropeptid bestehend aus 38 Aminosäuren mit folgender Aminosäureabfolge (vom N- zum C-terminus):



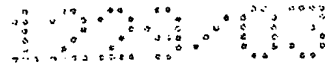
His-Ser-Asp-Gly-Ile-Phe-Thr-Asp-Ser-Tyr-Ser-Arg-Tyr-Arg-Lys-  
Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Ala-Ala-Val-Leu-Gly-Lys-Arg-  
Tyr-Lys-Gln-Arg-Val-Lys-Asn-Lys (SEQ ID No. 2).

Es wurden zwei Peptidformen identifiziert: PACAP-38 und das  
5 C-terminal verkürzte PACAP-27. PACAP-27, welches 68%  
Homologie zum VIP aufweist, hat die folgende  
Aminosäureabfolge (vom N- zum C-terminus):

His-Ser-Asp-Gly-Ile-Phe-Thr-Asp-Ser-Tyr-Ser-Arg-Tyr-Arg-Lys-  
Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Ala-Ala-Val-Leu (SEQ ID No.  
10 3)

PACAP ist ein starker Stimulator der Adenylatcyclase und  
induziert somit das zyklische adenosine 3, 5 -monophosphat  
(cAMP) in verschiedenen Zellen. Der Wirkstoff agiert als ein  
Hormon des Hypothalamus als Neurotransmitter, Neuromodulator,  
15 Vasodilator und neurotropher Factor. PACAP stimuliert auch  
die Ausschüttung von Insulin. PACAP ist als neurotropher  
Factor an der Entwicklung des Gehirns während der  
Embryogenese beteiligt. Im entwickelten Gehirn scheint PACAP  
als ein neuroprotektiver Faktor zu wirken, der eine neuronale  
20 Zerstörung durch multiple Verletzungen verhindert. PACAP ist  
weit verbreitet im Gehirn und peripheren Organen,  
insbesondere in der Bauchspeicheldrüse, den Gonaden und im  
respiratorischen Trakt. Drei PACAP Rezeptoren sind  
beschrieben. Der Typ I Rezeptor weist eine hohe Affinität für  
25 PACAP (und eine sehr niedrige Affinität für VIP) auf, während  
der Typ II Rezeptor ähnliche Affinitäten für PACAP und VIP  
aufweist. Es gibt einen weiteren, PACAP-spezifischen Rezeptor  
-----  
PAC1.

In der vorliegenden Erfindung beschreiben wir den Gebrauch  
30 von bekannten Wirkstoffen, die zur Herstellung eines  
Medikamentes für die Vorbeugung und/oder Behandlung von  
interstitiellen Lungenerkrankungen, wie beispielsweise der



Idiopathischen Lungenfibrose und der Hypersensitivitäts-pneumonitis geeignet sind.

Überraschenderweise fanden wir, dass Peptide mit der hochkonservierten Dekapeptidaminosäureabfolge Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu hocheffektiv sind, wenn sie Patienten verabreicht werden, welche an Idiopathischer Lungenfibrose oder an Hypersensitivitätspneumonitis leiden. Substanzen werden bevorzugt, welche diese Aminosäureabfolge beinhalten und insgesamt 10 - 60, vorzugsweise 10 - 38, am meisten bevorzugt 10 - 28 oder 10 - 27 Aminosäuren beinhalten und die identischen biologischen Eigenschaften wie das VIP oder PACAP aufweisen, die ebenfalls die entsprechende konservierte Aminosäureabfolge beinhalten.

Im allgemeinen wurde gefunden, dass VIP- und PACAP-ähnliche Peptide und Polypeptide, welche die obenerwähnte therapeutische Funktion und Effizienz ausüben, die folgende Aminosäureabfolge überstreichen:

$(A)_n$ -Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu- $(B)_m$   
wobei A, B jede natürliche Aminosäure darstellt und A und B voneinander unabhängig sind; n, m sind Platzhalter mit Werten von 0 - 25; n und m sind voneinander unabhängig. Der Wert von m ist vorzugsweise 4 - 18, mehr bevorzugt 5 - 15, am meisten bevorzugt 10 - 15.

Polypeptide oder Peptide, wobei  $(A)_n$  (falls  $n > 2$ ) die Tripeptidsequenz His-Ser-Asp und/oder Phe-Thr-Asp in N-terminaler Richtung die oben spezifizierte Dekapeptidsequenz überstreichen (1 - 10 Aminosäurenstellen) besitzen eine erhöhte Aktivität.

Speziell verbesserte Aktivität zeigen Polypeptide, wobei  $(A)_n$  (falls  $n > 2$ ) die Bedeutung von  $(X)_o$ -Phe-Thr-Asp- $(Y)_p$  und  $(X)_o$  (falls  $o > 2$ ) die Bedeutung von  $(X')_q$ -His-Ser-Asp-

$(X'')_r$  hat

wobei X, Y, X', X'' eine natürliche Aminosäure darstellt; und  
o, p, ist ein Platzhalter für die Werte von 0 - 11, und r, q  
sind Platzhalter mit Werten von 0 - 4. Bevorzugt werden die  
5 Werte von o und p von 0 - 8, mehr bevorzugt die Werte von 1 -  
5. Bevorzugte Werte von r sind 0 - 2.

Bevorzugte Beispiele, die unter die beschriebene generische  
Formel fallen, haben folgende Aminosäurenabfolgen

His-Ser-Asp-Ala-Val-Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Lys-  
10 Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Asn-Ser-Ile-Leu-Asn (VIP);

His-Ser-Asp-Gly-Ile-Phe-Thr-Asp-Ser-Tyr-Ser-Arg-Tyr-Arg-Lys-  
Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Ala-Ala-Val-Leu-Gly-Lys-Arg-  
Tyr-Lys-Gln-Arg-Val-Lys-Asn-Lys (PACAP-38)

His-Ser-Asp-Gly-Ile-Phe-Thr-Asp-Ser-Tyr-Ser-Arg-Tyr-Arg-Lys-  
15 Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Ala-Ala-Val-Leu (PACAP-27);

Zusammenfassend kann man sagen, dass die vorliegende  
Erfindung folgenden Gegenstand beschreibt:

Den Gebrauch einer Substanz für die Herstellung eines  
20 Medikamentes zur Behandlung von interstitiellen  
Lungenerkrankungen wie der Idiopathischen Lungenfibrose oder  
der Hypersensitivitätspneumonitis und deren Anwendung an  
Patienten, wobei die Substanz die biologische Aktivität von  
VIP oder PACAP aufweist.

#### DETAILLIERTE BESCHREIBUNG

Geeignete Substanzen, welche die therapeutischen Effekte  
gemäss der Erfindung aufweisen, sind jene, welche die  
gleiche, aber auch verminderte oder erhöhte biologische



Aktivität des VIP oder PACAP aufweisen. Bevorzugt sind die Substanzen gemäss der Erfindung, welche die gleiche oder erhöhte biologische Aktivität aufweisen. Alle Substanzen die in diese Gruppe fallen, überstreichen die Aminosäureabfolge

5 Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu.

Die Erfindung beinhaltet ebenfalls Derivate der offenbarten Peptide und Polypeptide mit gleicher biologischen Aktivität.

Der Ausdruck "**gleiche biologische Aktivität**" bedeutet die biologische, physiologische oder therapeutische Aktivität

10 oder Funktionalität verglichen mit den relevanten Eigenschaften der genannten Peptide und Polypeptide, bevorzugt mit denen von VIP oder PACAP.

Der Ausdruck "**Derivat**" bedeutet eine Peptidsubstanz, welche mehr oder weniger direkt vom korrespondierenden Peptid

15 her stammt, wie etwa von VIP oder PACAP und welche durch einige Additionen, Deletionen, Mutationen oder Modifikationen verändert werden, ohne die biologischen Eigenschaften der Ursprungspeptide zu ändern. Verwendbare VIP Derivate sind beispielsweise WO 8905857, WO 9106565, EP 0663406 und WO

20 9729126 (Fmoc geschütztes VIP) offenbart. Der Ausdruck beinhaltet auch Konjugate der Peptide und Polypeptide gemäss der Erfindung, welche aus dem Ursprungspeptid oder Polypeptid bestehen und an lipophile Stoffe wie etwa Liposomen gekoppelt sind. VIP - Liposomen sind beispielsweise in WO 9527496 oder

25 WO 9735561 offenbart und besitzen verbesserte Eigenschaften hinsichtlich Bioverfügbarkeit und Schutz gegen proteolytische Spaltung. Darüber hinaus beinhaltet der Ausdruck auch Fragmente und leicht veränderte Fragmente wie verkürzter Formen.

30 Der Ausdruck "**Analog**" bedeutet eine Substanz, welche eine andere Struktur und Zusammensetzung verglichen mit den Polypeptiden und Peptiden der Erfindung aufweisen, bevorzugt

mit der von VIP, jedoch ohne Veränderung der biologischen Eigenschaften. VIP Analoge können natürliche oder synthetische Peptide, aber auch Nichtpeptide sein. Gemäss der Erfindung sind VIP Analoge Peptide. Beispiele für offenbarte

5 VIP Analoge findet man in EP 0325044 (zyklische Peptide), EP 0225020 (lineare Peptide), EP 0536741 (zyklische VIP Modifikationen), EP 0405242, EP 0184309 and EP 0613904. Der Ausdruck beinhaltet auch VIP oder PACAP Homologe, die nicht VIP oder PACAP sind, aber grosse Strukturähnlichkeiten zu VIP

10 aufzeigen. Solch ein VIP Homolog ist gemäss der Erfindung das PACAP selbst und dessen verkürzte Form PACAP-27. Bevorzugte VIP/PACAP Homologe sind Peptide, welche eine oder mehrere Konsensusamino-säureabfolgen überstreichen. Beispiele hierfür sind das Peptid histidin isoleucin (PHI), Peptid histidin

15 methionin (PHM), das Peptide "human growth hormone releasing factor" (GRF), PACAP, Secretin und Glucagon.

Der Ausdruck "**stabilisierte Form**" beschreibt ein Derivat oder Analog, wobei das Ursprungspeptid verändert wurde, um grössere Stabilität und eine erhöhte Halbwertszeit im Blut

20 und Serum zu gewinnen. Solche stabilisierte Formen werden bevorzugt, wenn das Polypeptid durch Enzymaktivität fragmentiert wird. Mögliche stabilisierte Formen sind zyklische Peptide oder Polypeptide, wie etwa das zyklische VIP oder das zyklische PACAP, Fusionsproteine, bevorzugt Fc-

25 Fusionsproteine oder pegyliert Polypeptide, beispielsweise pegyliertes VIP oder PACAP. Methoden zur Herstellung solcher Polypeptide sind im Stand der Technik bekannt. Polypeptide und Proteine können gegen Proteolyse durch Anheftung

---

30 können effektiv verhindern, dass die proteolytischen Enzyme physischen Kontakt mit der Proteinstruktur eingehen und so die Degradation verhindern. Polyethylenglycol ist eine solcher chemischen Strukturen, die nachweislich gegen

Proteolyse schützt (Sada, et al., J. Fermentation Bioengineering 71: 137-139, 1991). Zusätzlich zum Schutz gegen proteolytische Spaltungen ist bekannt, dass chemische Modifikationen biologisch aktiver Proteine unter Umständen  
5 weitere Vorteile bieten, wie etwa die Erhöhung der Stabilität und Verweildauer in der Zirkulation, oder eine Verminderung der Immunogenität. (US. 4,179,337; Abuchowski et al., Enzymes as Drugs.; J.S. Holcerberg and J. Roberts, eds. pp. 367-383, 1981; Francis, *Focus on Growth Factors* 3: 4-10; EP 0 401  
10 384).

Der Ausdruck "**Fusionsprotein**" bedeutet dass eine Substanz, speziell in der stabilisierten Form aus einem Polypeptid gemäss der Erfindung, bevorzugt VIP oder einem VIP Derivat oder Analog, so wie PACAP, besteht, mit einem anderen Peptid  
15 oder Protein fusioniert wird. Solch ein Protein ist bevorzugt ein Immunglobulinmolekül, mehr bevorzugt ein Fragment davon, am meisten bevorzugt eine Fc-Portion eines IgG Moleküls, bevorzugt ein IgG1. Ein Fc-VIP-Fusionsprotein ist offenbart in WO 200024278 und weist eine verbesserte Halbwertszeit im  
20 Serum und Blut auf. Ein weiteres Beispiel ist das Fc-PACAP und das FC-PACAP-27.

Die Substanz gemäss der Erfindung kann zur Herstellung eines Medikamentes oder eines Diagnostikums verwendet werden, um die pathologischen Eigenschaften in einem Individuum zu  
25 evaluieren.

Der Ausdruck "**Individuum**" bezieht sich bevorzugt auf Säuger, insbesondere auf Menschen. Die Substanz wird in pharmazeutischen Zusammensetzungen und Formulierungen benutzt, in welchen als eine Regel, pharmazeutisch akzeptable  
30 Trägermaterialien oder Lösungsmittel eingesetzt werden. Techniken für die Formulierung und Anwendung der Substanzen aus der vorliegenden Erfindung kann man den "Remington's

Pharmaceutical Sciences" Mack Publishing Co., Easton PA,  
entnehmen.

Wie hier verwendet, bedeutet der Ausdruck "**pharmazeutisch  
akzeptabler Träger**" einen inerten, nicht toxischen festen  
5 oder flüssigen Füllstoff.

Für Inhalationen ist die Substanz gemäss der Erfindung  
bevorzugt in aerosolische Form zu bringen. Aerosole und  
Techniken zu deren Herstellung sind im Stand der Technik  
bekannt. Aerosole, die man mittels Inhalationsapparaten  
10 appliziert und die ein Peptid oder Polypeptid der  
vorliegenden Erfindung beinhalten, beispielsweise VIP oder  
PACAP sind bevorzugt, falls direkt pulmonale Symptome  
behandelt werden müssen.

Therapeutische Einheiten der Substanz gemäss der Erfindung  
15 können täglich auf einmal, oder durch Mehrfachgabe kleinerer  
Dosen appliziert werden.

#### **Kombinationstherapie**

Die Substanzen der Erfindung können einem Patienten entweder  
20 als Einzelsubstanz oder in Kombination mit anderen  
Wirkstoffen verabreicht werden, wie etwa mit Calcium-  
Kanalblockern (diltiazem), Immunosuppressiven Substanzen  
(prednisolone), Antimikrobiellen Agentien, Beta-adrenergische  
Rezeptor-blockierende Substanzen und Angiotensin-rezeptor-  
25 antagonistischen oder Angiotensin- converting-enzyme-inhibitors  
(ramipril); Antiproliferative Substanzen (atorvastatin),  
Endothelin-rezeptor-antagonisten, (Bosentan, Altrasentan,  
Sitaxsentan, Enrasentan, BMS 193884, Darusentan, TBC 3711,  
BSF 208075, BSF 302146, SPP 301), oder anderen  
30 antiproliferativen Substanzen (D-24851, Imatinib mesylate).  
Die vorliegende Erfindung bezieht sich auch auf die



Kombinationstherapie der offenbarten Peptide mit zumindest einem der obenerwähnten Medikamente.

Überraschenderweise fanden wir, dass die Peptide und Polypeptide, wie oben und in den Patentansprüchen definiert, insbesondere VIP und PACAP, positive Effekte in der Behandlung von Patienten mit Idiopathischer Lungenfibrose und Hypersensitivitätspneumonitis aufweisen.

- 30

1000000000

X'' voneinander unabhängig sind, und r, q voneinander unabhängige Platzhalter für die Werte von 0 - 4 sind.

6. Verwendung gemäss Anspruch 3, wobei die Sequenz des beschriebenen Peptids oder Polypeptids aus folgender Gruppe ausgewählt ist:

5

(i) Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu;

(ii) Phe-Thr-Asp-X<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-X<sup>3</sup>-X<sup>4</sup>-X<sup>5</sup>-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Asn-Ser-Ile-Leu-Asn

10

(iii) Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Asn-Ser-Ile-Leu-Asn;

(iv) Phe-Thr-Asp-Ser-Tyr-Ser-Arg-Tyr-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu;

(v) His-Ser-Asp-X<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-Phe-Thr-Asp-X<sup>3</sup>-X<sup>4</sup>-X<sup>5</sup>-X<sup>6</sup>-X<sup>7</sup>-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu;

15

(vi) His-Ser-Asp-Ala-Val-Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu,

(vi) His-Ser-Asp-Gly-Ile-Phe-Thr-Asp-Ser-Tyr-Ser-Arg-Tyr-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu;

20

(vii) His-Ser-Asp-X<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-Phe-Thr-Asp-X<sup>3</sup>-X<sup>4</sup>-X<sup>5</sup>-X<sup>6</sup>-X<sup>7</sup>-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-X<sup>8</sup>-X<sup>9</sup>-X<sup>10</sup>-X<sup>11</sup>(-X<sup>12</sup>);

(viii) His-Ser-Asp-Ala-Val-Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Asn-Ser-Ile-Leu-Asn (VIP);

25

(ix) His-Ser-Asp-Gly-Ile-Phe-Thr-Asp-Ser-Tyr-Ser-Arg-Tyr-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Ala-Ala-Val-Leu (PACAP-27);

(x) His-Ser-Asp-X<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-Phe-Thr-Asp-X<sup>3</sup>-X<sup>4</sup>-X<sup>5</sup>-X<sup>6</sup>-X<sup>7</sup>-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-X<sup>8</sup>-X<sup>9</sup>-X<sup>10</sup>-X<sup>11</sup>-X<sup>12</sup>-X<sup>13</sup>-X<sup>14</sup>-X<sup>15</sup>-X<sup>16</sup>-X<sup>17</sup>-X<sup>18</sup>-X<sup>19</sup>-X<sup>20</sup>-X<sup>21</sup>-X<sup>22</sup>;

30

(xi) His-Ser-Asp-Gly-Ile-Phe-Thr-Asp-Ser-Tyr-Ser-Arg-Tyr-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Ala-Ala-Val-Leu-Gly-Lys-Arg-Tyr-Lys-Gln-Arg-Val-Lys-Asn-Lys (PACAP-

38);

wobei  $X^1 - X^{22}$  jede natürliche Aminosäure ist.

7. Verwendung gemäss der Ansprüche 1-6, wobei jedes der genannten Peptide oder Polypeptide ein Analog oder Derivat mit gleicher biologischer Funktion ist.
8. Verwendung gemäss Anspruch 7, wobei jedes der genannten Peptide oder Polypeptide in einer stabilisierten Form vorliegt.
9. Verwendung gemäss der Ansprüche 1-8, wobei die genannte Erkrankung Idiopathische Pulmonare Fibrose ist.
10. Verwendung gemäss der Ansprüche 1-8, wobei die genannte Erkrankung Hypersensitivitätspneumonitis ist.
11. Verwendung gemäss der Ansprüche 1-8, wobei die therapeutisch wirksamen Peptide in Aerosolen appliziert werden.

werden.

## Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf die Verwendung von biologisch und pharmakologisch hochaktiven Peptiden für die Herstellung therapeutischer Medikamente für die Behandlung von interstitiellen Lungenerkrankungen wie es die Idiopathische Pulmonare Fibrose und die Hypersensitivitäts-pneumonitis sind. Die Peptide, welche gemäss der Erfindung für die Behandlung genannter Erkrankungen verwendet werden können, beinhalten mindestens eine spezifische, hochkonservierte Aminosäureabfolge, welche eine wichtige Rolle in der Pathogenese entsprechender Lungenerkrankungen zu spielen scheinen. Es konnte gezeigt werden, dass das bekannte, natürlich vorkommende Peptid "Vasoaktives Intestinales Peptid (VIP)" und das "Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide (PACAP)", welche diese Sequenzen beinhalten, aktive Wirkstoffe sind die für die erfolgreiche Behandlung obengenannter Erkrankungen.

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ ~~FADED~~ TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**